

©2017 г.
УДК 616.853:612.275

Экспериментальная модель ультразвуковой эпилепсии на крысах линии Крушинского-Молодкиной

Копаладзе Р.А.

Федеральное государственное научное учреждение «Институт общей патологии и патофизиологии».
Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская 8, e-mail: revazkop@mail.ru

Ранее было показано, что ультразвук частотой 24,3 кГц, силой 116 дБ вызывает у нелинейных белых крыс эпилептиформную реакцию. Однако у крыс случайной популяции эпилептические припадки в ответ на ультразвук возникают лишь в 6–13% случаев, что затрудняет использование метода на практике. **Цель исследования:** разработка экспериментальной модели ультразвуковой эпилептиформной реакции (УЭР) на крысах линии Крушинского–Молодкиной (КМ) и системы оценки антиконвульсантов на данной модели. **Метод.** Крыс линии КМ подвергали действию ультразвука и оценивали показатели УЭР по продолжительности латентных периодов двигательного возбуждения и судорожного припадка в секундах, а также по тяжести судорожного припадка в баллах. Для блокирования судорожной активности применяли антиконвульсант вальпроат натрия (100 мг/кг и 200 мг/кг, в/бр). **Результаты.** В ответ на действие ультразвука у крыс линии КМ возникает УЭР в 99% случаев. Предварительное введение вальпроата натрия в большинстве случаев предупреждало развитие судорожной активности на модели УЭР. **Заключение.** Экспериментальная модель ультразвуковой эпилепсии на крысах линии КМ может быть использована для исследования механизмов патогенного действия ультразвука на центральную нервную систему и испытания эффективности антиконвульсантов.

Ключевые слова: ультразвук, моделирование эпилепсии, крысы КМ, вальпроат натрия

Для корреспонденции: Копаладзе Реваз Александрович, канд. биол. наук, Федеральное государственное научное учреждение «Институт общей патологии и патофизиологии». Россия 125315 Москва. e-mail: revazkop@mail.ru

Для цитирования: Копаладзе Р.А. Экспериментальная модель ультразвуковой эпилепсии на крысах линии Крушинского–Молодкиной. Патогенез. 2017. 15 (1): 72–77.

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила 22.12.2016

Ultrasonic experimental model of epilepsy in Krushinsky-Molodkina rats strain

Kopaladze R.A.

Federal State budgetary scientific institute «Scientific institute of General Pathology and Pathophysiology»;
Baltiyskaya str, 8, Moscow, 125315, Russian Federation

Previously it was shown that the ultrasound frequency is 24.3 kHz, the power 116 dB. causes of nonlinear white rats epileptiform reaction. However, the rats random population of epileptic seizures in response to the ultrasound occur only in 6–13% of cases, which complicates the use of the method in practice. **The purpose of the study:** development of experimental model of the ultrasonic epileptiform reaction (UER) in Krushinsky–Molodkina (KM) rats strain and system of evaluation of anticonvulsants on them. **Methods.** Rats of KM strain was subjected to the action of ultrasound and the anticonvulsant sodium valproate was injected to rats intraperitoneally. The parameters of the UER was assessed by the duration of the latent period of motor excitation and convulsive seizure in seconds and severity of convulsive seizure in points. **Results.** In response to the action of ultrasound in rats of KM strain occurs UER in 99% of cases. On the model of UER confirmed the protective effect of sodium valproate. **Conclusion.** Ultrasonic experimental model of epilepsy in rats of KM strain can be used to study the mechanisms of pathogenic action of ultrasound on the Central nervous system and the trials of anticonvulsants.

Keywords: ultrasound, modeling of epilepsy, rats of KM strain, valproate sodium.

For correspondence: Revaz A. Kopaladze FSBSI «Institute of general pathology and pathophysiology», Moscow, Russia, e-mail: revazkop@mail.ru

For citation: Kopaladze R.A. Ultrasonic experimental model of epilepsy in Krushinsky–Molodkina rats strain. Patologogenesis. 2017. 15(1): 72–77 (in Russian)

Conflict of interest – the authors declare that there is not potential conflict of interest

Funding. The study had no sponsorship.

Received 22.12.2016

Введение

Ультразвуковая техника начала развиваться во время Первой мировой войны. Именно тогда, в 1914 году, испытывая в большом лабораторном аквариуме новый ультразвуковой излучатель, французский физик Поль Ланжевен (Paul Langevin. 1872—1946) обнаружил, что рыбы под действием ультразвука возбуждались. В конце 20-х годов прошлого века сделаны первые попытки использовать ультразвук в медицине. Создание быстродействующих электронных импульсных систем в период Второй мировой войны стимулировало развитие ультразвуковой диагностики [1, 2]. В настоящее время ультразвук находит широкое применение в медицине, главным образом, для диагностики и лечения заболеваний человека. Однако в экспериментах для моделирования патологических состояний этот метод используется сравнительно редко.

Известно, что ультразвук частотой 22—25 кГц издаётся животными разных видов для общения между собой в условиях опасности, в схватках и при болевых воздействиях. Сигналы ультразвука высокой частоты издают крысы, изолированные от матери [3]. Установлено, что нахождение самцов крыс линии Wistar в течение 21 суток под воздействием ультразвуковых сигналов небольшой силы вызывает стресс с формированием у них состояний, схожих с симптомами депрессии [4]. Регистрация ультразвуковых сигналов у грызунов позволяет изучать социально-эмоциональные коммуникации, что актуально для моделирования неврологических расстройств, а также таких психических заболеваний, как аутизм и шизофрения [5].

Ранее нами было показано, что действие ультразвука частотой 24 кГц и силой 116 дБ вызывает эпилептиформную реакцию у нелинейных крыс. Этот тип реакции именуется нами ультразвуковой эпилептиформной реакцией (УЭР) [6]. Однако у крыс случайной популяции УЭР возникает лишь в 6—13% случаев, что затрудняет использование метода на практике.

В настоящее время в научных исследованиях широкое применение находят крысы линии Крушинского—Молодкиной (КМ), генетически предрасположенные к эпилептиформным припадкам. Эпилептиформную реакцию у крыс КМ, как правило, вызывают электрическим звонком частотой ниже 20 кГц, силой 120 дБ, т.е. в слышимом для человеческого уха диапазоне. При этом используется специальная прозрачная звукопроницаемая камера (размером 42 x 26 x 50 см) из плексигласа с двойными стенками и вмонтированным в потолок электрическим звонком. Рядом с камерой размещается трансформатор для регулирования силы звонка. Все это усложняет использование отечественной линии крыс КМ в научных институтах, создает трудности при выездных работах.

По мнению некоторых авторов, у крыс линии КМ и их аналогов спонтанные судороги наблюдается крайне редко, но по нашим наблюдениям эпилептические судороги часто имеют место во время драки животных между собой в клетках. Можно полагать, что причиной возникновения припадков в указанных ситуациях является ультразвук, издаваемый животными при эмоциональных состояниях.

Цель работы — разработать на крысах КМ экспериментальную модель УЭР с помощью ультразвукового воздействия (24 кГц), охарактеризовать параметры поведения всех фаз

УЭР, разработать систему оценки тяжести припадков и эффективности антиконвульсантов на примере вальпроата натрия.

Методика

Опыты проводились на крысах линии Крушинского—Молодкиной (КМ), генетически предрасположенных к эпилепсии. Крыс содержали в стандартных условиях. Брикетированный корм и питье животные получали *ad libitum*. В опытах были использованы крысы обоих полов весом 200—230 г. Метод состоял в следующем: крысу КМ помещали в пластмассовый бачок высотой 46 см и диаметром нижней и верхней частей 32 и 36 см соответственно. Бачок закрывали сверху металлической сеткой и направляли «луч» сигнала на крысу вертикально с расстояния одного метра. Сигнал отключали в момент наступления судорожного припадков, но если припадок не наступал, то действие ультразвука продолжали до 100 секунд. Для генерации ультразвуковых волн использовали карманный ультразвуковой излучатель Dazer II (США, частота излучения раздражителя 24,3 кГц, сила звука 116 дБ). Использовали батарейки типа крона 9V. Напряжение батареек контролировали с помощью мультитестера Defort DMM-600N.

Вальпроат натрия (Конвулекс в ампулах, Convulex, «Gerot Pharmazeutika GmbH») вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг и 200 мг/кг за 1 час до воздействия. Инъекцию производили в брюшную полость слева от средней линии, в нижний левый квадрат. Определяли параметры УЭР: латентный период двигательного возбуждения (ЛПДВ) и латентный период наступления судорог (ЛПСР) в секундах. Тяжесть судорожного припадков (ТСП) в баллах определяли по методике Крушинского [7], модифицированной в работах [6, 8]. Параметры УЭР регистрировали за 48 часов до постановки опыта (фон) и через 1 час, 24, 48, 72, 96 ч после введения вальпроата.

Все процедуры и эксперименты на животных проводились в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденными Приказом Минздрава СССР № 755 от 12.03.1977 г., а также с Приказом Минздрава РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Результаты и обсуждение

Было установлено, что в результате воздействия ультразвука с указанными параметрами у крыс КМ в 99% случаев возникали судороги, что открывает возможность использования ультразвука у таких крыс для моделирования УЭР. Картина УЭР имеет сходство с таковой при звуковой эпилепсии, вызываемой слышимым для человека звуком частотой 20 кГц и силой 90—120 дБ (обычный сильный электрический звонок). Следует отметить, что низкие частоты звука (3—4 кГц) вызывают реакцию возбуждения у очень незначительного числа крыс [7]. Эффективность воздействия звука повышается с увеличением его частоты до 24 кГц и более, т.е. частоты, лежащие за пределами слышимости человеком, но в слышимом животными диапазоне. В данной работе описаны и проанализированы различные фазы эпилептиформной реакции у крыс КМ в ответ на действие ультразвука. Можно

полагать, что ультразвук через слуховой проход, так же как и обычный звук, воздействует на слуховой аппарат и продолговатый мозг животных. Это приводит к расстройству электрической активности мозга и возникновению УЭР у крыс КМ. В связи с этим представляют интерес работы по установлению механизмов преобразования колебаний звуковых волн в электрические импульсы, передающиеся в центральную нервную систему [9].

Латентный период двигательного возбуждения (ЛПДВ). В ответ на действие ультразвука у крыс возникает резкое двигательное возбуждение (ДВ), но не сразу, а через некоторое время, при котором крыса остается еще спокойной. Этот период от включения ультразвука до возникновения ДВ именуется латентным периодом двигательного возбуждения — ЛПДВ. Минимальная продолжительность ЛПДВ равна 1 с, а максимальная — не более 100 с. Если ДВ возникала в период до 100 с, но без припадка, то значение ЛПДВ оценивается в секундах, а тяжесть судорожного припадка — в 1 балл. В случаях, когда в течение 100 с признаков возбуждения не наблюдалось, отсутствие активности оценивали в «0» баллов, а в таблице отсутствие ДВ обозначали словами «нет реакции». ЛПДВ отражает уровень возбудимости мозга — чем короче время наступления ДВ от момента включения ультразвука, тем выше возбудимость нейронов мозга, вовлекаемых в патологическую реакцию, и наоборот.

Двигательное возбуждение (ДВ). Следует отметить, что ДВ, предшествующее судорожному припадку, обычно называется «клоническим бегом» (wild running clonus). Считают, что феномен ДВ отражает распространение возбуждения на отделы мозга, ответственные за локомоторные реакции [10]. Двигательное возбуждение, предшествующее судорожному припадку, протекает по типу одно- или двухфазного возбуждения. В случае однофазной реакции, обычно через 1—6-секундный латентный период, начинается интенсивное ДВ, которое протекает непрерывно и завершается судорожным припадком. В случае двухфазной реакции через несколько секунд (2—5 с) двигательное возбуждение внезапно прекращается, наступает фаза торможения, в течение которой животное неподвижно застывает на месте. После 1—20-секундной фазы торможе-

ния, в условиях непрерывного действия ультразвука, возникает вторая фаза ДВ, которая заканчивается судорожным приступом.

Тормозная пауза. Наличие тормозной паузы между двумя фазами возбуждения при УЭР указывает на эффективную работу тормозного механизма мозга против патогенного действия ультразвука. Продолжающееся действие звукового раздражителя приводит к значительному напряжению тормозного процесса и затем к его истощению. По продолжительности тормозной паузы между двумя фазами ДВ можно судить об уровне возбудимости — чем длиннее тормозная пауза в секундах, тем ниже возбудимость нейронов мозга.

Инерция возбуждения. У крыс с 1-фазным двигательным возбуждением (ДВ), имеет место явно выраженная инерция нервных процессов, проявляющаяся в том, что если ультразвук отключить в момент начала ДВ, то всё равно в большинстве случаев реакция доходит до конца и завершается судорожным припадком. Такая инерция для крыс с двухфазным ДВ носит иной характер. Если звук отключить после первой фазы ДВ, в начале тормозной паузы, то УЭР в большинстве случаев прекращается, но если звук отключить в начале второй фазы возбуждения на фоне истощившегося тормозного процесса, то реакция УЭР продолжается и завершается судорожным припадком.

Латентный период судорожного припадка ЛПСР. Латентный период судорожного припадка определяется как время в секундах с момента включения звукового раздражителя до наступления судорожного припадка. Латентный период судорожного припадка характеризует возбудимость нервной системы животного: чем короче время начала судорожного припадка в секундах, тем выше возбудимость нейронов мозга, вовлекаемых в патологическую реакцию, и наоборот.

Инерция фаз судорожного припадка. Максимальная тяжесть припадка, оценивавшаяся 9 баллами, нередко наступает не сразу, а только после проявления всех фаз судорожного припадка.

Тяжесть судорожного припадка в баллах (ТСП). Фаза судорожных припадков проявляется в виде 4 форм — I, II,

Таблица 1

Система оценки тяжести судорожного припадка в баллах

Формы припадков и их описание	Рисунки, показывающие состояние крыс во время припадка	1 или 2 фазы ДВ	ТСП (баллы)
I ДВ с последующим падением животного на брюшко с генерализованным клоническим подергиванием всех конечностей.		2 1	2 3
II ДВ с последующим падением животного на бок, с тоническим сгибанием шеи, туловища и передних конечностей, клоническим подергиванием задних конечностей.		2 1	4 5
III Эта форма похожа на форму II, но отличается неполным тоническим напряжением задних конечностей.		2 1	6 7
IV Эта форма похожа на формы II и III, но отличается полным тоническим напряжением всех конечностей; остановка дыхания на несколько секунд.		2 1	8 9

Примечание. ДВ — двигательное возбуждение, ТСП — тяжесть судорожных припадков в баллах

III, IV. В случае 1-фазного ДВ каждой форме судорожного припадка присваивали одно из нечетных чисел баллов — 3, 5, 7 или 9. В случае 2-фазного ДВ тяжесть припадка оценивали на один балл меньше, то есть каждой форме соответствовали четные числа — 2, 4, 6 или 8 баллов.

При определении тяжести припадка в баллах сначала визуально определяли форму припадка (I, II, III, IV), а затем — соответствующее этим формам число баллов. При этом помимо формы припадка, учитывали и количество фаз ДВ (2 или 1), предшествующих припадку. Как уже от-

Таблица 2

Влияние вальпроата натрия (200 мг/кг) на параметры УЭР

Крыса	УЭР за 48 ч до введения вальпроата			УЭР через 1 ч после введения вальпроата			УЭР через 24 ч после введения вальпроата		
	№	ЛПДВ	ЛПСР	ТСП	ЛПДВ	ЛПСР	ТСП	ЛПДВ	ЛПСР
	Секунды		Баллы	Секунды		Баллы	Секунды		Баллы
1	2	6	9	2	9	9	—	—	—
2	2	5	9	6	12	9	—	—	—
3	0.9	3	9	511	100	1	2	8	9
4	1	2	9	10–17	100	1	5	8	9
5	1	5	9	Нет реакции			3	4	9
6	1	12	7	Нет реакции			12	15	7
7	6	9	9	Нет реакции			12	15	7
8	5	10	9	Нет реакции			13	20	9
9	5	7	9	Нет реакции			9	13	9
10	14	17	9	Нет реакции			12	18	7
11	15	17	9	Нет реакции			26	31	7
12	11	14	9	Нет реакции			Нет реакции		
13	9	11	9	Нет реакции			Нет реакции		
14	2	5	9	Нет реакции			Нет реакции		
15	19	23	9	Нет реакции			Нет реакции		
16	15	19	9	Нет реакции			Нет реакции		
17	0.9	3	9	Нет реакции			Нет реакции		
18	2	5	9	Нет реакции			Нет реакции		
19	26	33	9	Нет реакции			Нет реакции		
20	2	5	9	Нет реакции			Нет реакции		
21	6	9	9	Нет реакции			Нет реакции		
Реакция на ультразвук через 48–96 ч после введения вальпроата									
	УЭР через 48 ч			УЭР через 72 ч			УЭР через 96 ч		
12	28	29	9	—	—	—	—	—	—
13	8	10	9	—	—	—	—	—	—
14	1	4	9	—	—	—	—	—	—
15	Нет реакции			20	23	5	—	—	—
16	Нет реакции			10	15	9	—	—	—
17	Нет реакции			23	35	7	—	—	—
18	Нет реакции			Нет реакции			9	12	7
19	Нет реакции			Нет реакции			Нет реакции		
20	Нет реакции			Нет реакции			Нет реакции		
21	Нет реакции			Нет реакции			Нет реакции		

Примечание. ЛПДВ — латентный период двигательного возбуждения (ДВ), ЛПСР — латентный период наступления судорог в секундах, ТСП — тяжесть судорожного припадка в баллах. «Нет реакции» — отсутствие ДВ и судорог.

мечали, тяжесть судорожного припадка при двухфазном ДВ определяется на один балл меньше по сравнению с тяжестью припадка с однофазным ДВ. Отсутствие ДВ и припадков в течение 100 с оценивается как «0» баллов (в табл. 1 обозначено «нет реакции»), а ДВ без судорожного припадка в течение 100 с действия ультразвука оценивается в 1 балл.

Постиктальный период. После судорожного припадка наступает постиктальный период. В этот период наблюдаются состояния агрессии или кататонического ступора. У крыс с припадком низкой тяжести нередко наблюдается состояние агрессии, которое сохранялось и после выключения ультразвука. Издавая характерный писк, животное мечется по камере. Если крысу в таком состоянии взять в руки, она кусается. Состояние агрессии никогда не наблюдается, если у крысы было только одно двигательное возбуждение без судорожного припадка. У крыс с высокой тяжестью судорожного припадка состояние агрессии не наблюдается. Кататонический ступор — это другое постиктальное состояние, при котором часто наблюдается задержка дыхания. Такое состояние представляет смертельную опасность для животного, так как вдох очень затруднен и его осуществление сопровождается сильным хрипом.

Использование УЭР для оценки противосудорожного эффекта вальпроата натрия. В настоящее время в лечении эпилепсии важное место занимают вальпроаты, которые при монотерапии эффективны в 75–85% случаев. Вальпроевая кислота и ее соли (вальпроаты), попадая в организм, активируют ГАМКергическое торможение в нейронах, тормозят возбуждающие синапсы и мембранные кальциевые токи, стабилизируя мембрану нейронов. Вальпроаты эффективны при всех типах припадков [11, 12]. Эта универсальность привела к тому, что с момента обнаружения противоэпилептического действия вальпроатов (30 лет тому назад), они постепенно превратились в основной противосудорожный препарат, используемый для лечения эпилепсии у 75–95% пациентов [13, 14].

Цель данного эксперимента заключалась в том, чтобы проверить пригодность экспериментальной модели УЭР для испытания антиконвульсантов на примере вальпроата натрия и изучить продолжительность его противосудорожного действия. Вальпроат был использован в двух дозах 100 мг/кг и 200 мг/кг.

Влияние вальпроата натрия в дозе 100 мг/кг на УЭР. В опытах на 9 крысах показали, что вальпроат в дозе 100 мг/кг оказывает на животных неоднозначное влияние. Так, у 4 крыс наблюдался мощный противосудорожный эффект, тогда как у других крыс (5 крыс) параметры УЭР существенно не различались до и после введения препарата. Было принято решение использовать вальпроат в более высоких дозах — 200 мг на кг веса.

Влияние вальпроата натрия в дозе 200 мг/кг на УЭР. Оценивали УЭР у крыс по тем же параметрам: ЛПДВ, ЛПСР и ТСП (тяжесть судорожного припадка в баллах). Оценивали показатели УЭР за 48 часов до введения и через 1, 24, 48, 72, 96 ч после введения вальпроата. В табл. 1, где представлены результаты экспериментов до и после введения вальпроата натрия, характеристики двигательной активности крыс представлены в порядке нарастания протекторного эффекта препарата.

В опытах использовали 21 крысу с 1-фазной реакцией возбуждения и стабильными судорожными припадками

около 9 баллов. Из представленных в табл. 2 данных видно, что у крыс за 48 часов до введения вальпроата ЛПДВ и ЛПСР варьировали в довольно широком диапазоне, тогда как тяжесть судорожных припадков носила стандартный характер — 9 баллов. После введения вальпроата лишь у 2 крыс через 1 час после введения вальпроата протекторный эффект обнаружен не был, тогда как у остальных 19 крыс наблюдался явно выраженный протекторный эффект.

Из приведенных в табл. 1 данных следует, что вальпроат в дозе 200 мг/кг в 90% случаев полностью предупредил развитие судорожной активности у крыс КМ. Так, у 17 крыс через 1 ч после введения вальпроата ультразвуком в течение 100 секунд вообще не вызывал ДВ, что обозначено словами «нет реакции», а у 2 крыс через 1 час после введения вальпроата в ответ на ультразвук наблюдалось лишь кратковременное ДВ без припадка (1 балл). Далее тестирование крыс ультразвуком производили через каждые 24 часа. Через 24 часа после введения вальпроата у 9 крыс реакция УЭР восстанавливалась до уровня контроля, а у остальных 10 крыс полностью сохранялось защитное действие препарата. В более поздние сроки после введения вальпроата, как видно из табл. 2, противосудорожное действие вальпроата ослабевало или полностью отсутствовало.

Таким образом, на модели УЭР вальпроат натрия в дозе 200 мг/кг оказывал мощное противосудорожное действие, которое сохранялось в течение 4 суток.

Заключение

Модель эпилептиформной реакции, вызванной у крыс КМ с помощью ультразвукового воздействия, воспроизводится в эксперименте в 99% случаев и поэтому перспективна для изучения патогенетических механизмов эпилепсии и ее лекарственной коррекции. Разумеется, для моделирования УЭР могут быть использованы и другие линии крыс, генетически предрасположенные к эпилепсии. Важно отметить, что в настоящее время следование биоэтическим принципам экспериментирования на животных приобретает особую актуальность. Важнейшим принципом этики биомедицинского эксперимента является уменьшение продолжительности боли, стресса и дискомфорта у подопытных животных [15]. В настоящее время большое применение в научных исследованиях и фармакологии находит экспериментальная модель эпилепсии, вызванная введением в организм животного пентилентетразола [16, 17, 18]. В таких случаях судорожное состояние животных после введения эпилептогенного агента длится 30 минут и более. Предлагаемая модель УЭР отличается тем, что судорожная реакция на действие ультразвука длится лишь 2–10 с. В случаях, если же крыса не реагирует, то действие ультразвука продолжали не дольше 100 с. В этот период животные обычно спокойны и не обнаруживают очевидных признаков страдания, тем не менее, нередко наблюдаются симптомы возбуждения: экзофтальм, вибрация вибрисс, отдельные круговые повороты или полубороты; активное «умывание» или облизывание шерсти. Последний симптом, как считал Л.В. Крушинский, является своеобразной сублимацией патологического возбуждения. Появление его является довольно надежным критерием того, что двигательное возбуждение в ответ на применяемое раздражение не разовьется [7]. Достоинство эксперименталь-

ной модели УЭР на генетически однородных животных заключается и в том, что, можно вызвать судорожный, эпилептиформный припадок, весьма сходный по внешним проявлениям с эпилепсией у человека, причем без введения животным фармакологических препаратов, без применения чрезмерно сильных раздражений, например, электрического тока, и без нарушения целостности нервной системы. При этом надежные результаты могут быть получены на минимальном количестве животных. Экспериментальные модели УЭР на крысах линии КМ могут использоваться не только в эпилептологии, но и в других направлениях экспериментальной патологии, экологической медицины, фармакологии.

References

1. Акопян В.Б., Ершов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. Изд. МГТУ имени Н.Э. Баумана. 2005. 224 с.
2. Шукин С.И. Ультразвук в медицине, ветеринарии и биологии. Серия Университеты России. 2016. 223с.
3. Takahashi N., Kashino M., Hironaka N. Structure of Rat Ultrasonic Vocalizations and Its Relevance to Behavior. *PLoS ONE*. 2010. 5 (Issue 11):1-6
4. Морозова А.Ю., Зубков Е.А., Сторожева З.И., Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Влияние излучения ультразвукового диапазона на формирование симптомов депрессии и тревожности у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2012, (12), 705-708.
5. Morozova A.Yu., Zubkov E.A., Storozheva Z.I., Kekelidze Z., Chekhonin V.P. Effect radiation of the ultrasonic range to the formation of symptoms of depression and anxiety in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012, (12):156-160.
6. Wohr M, Schwarting RK. Affective communication in rodents: ultrasonic vocalizations as a tool for research on emotion and motivation. *Cell Tissue Res*. 2013 Oct;354(1):81-97.
7. Копаладзе Р.А. Система оценки тяжести припадка индуцируемое ультразвуком у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013 (3):87-92.
8. Kopaladze R.A. The system of assessment of the severity of ultrasound epilepsy in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Experimental Terapiya*. 2013 (3):87-92.
9. Крушинский Л.В. *Формирование поведения животных в норме и патологии*. Москва. Издательство МГУ. 1960. 264с.
10. Krushinsky L.V. *The formation of animal behavior in norm and pathology [Formirovanie povedeniya zhivotnyh v norme i patologii]*. Moskva.: Izdatel'stvo Moskovskogo Gosudarstvennogo Universiteta. 1960. 264 p. (in Russian).
11. Tacke U. *Audiogenic seizures in rats — an experimental study of a genetic model of Epilepsy*. Diss. Department of Pharmacology and Toxicology University of Kuopio; 1984. 134p.
12. Xiong W, Grillet N., Elledge H.M., Wagner Th.F.J., Zhao B., Johnson K.R., Kazmierczak P, Muller U. TMHS Is an Integral Component of the Mechanotransduction Machinery of Cochlear Hair Cells. *Cell*, 2012; 151 (6): 1283
13. Fehr C., Shirley R.L., Metten P., Kosobur A.E.K., Belknap J.K. Crabbe J.C., Buck K.J. Potential pleiotropic effects of Mpdz on vulnerability to seizures. *Genes, Brain, Behavior*, 2004, 3. (1): 8-19
14. Franceschetti S., Hamon B., Heineman U. The action of valproate on spontaneous epileptiform activity in the absence of synaptic transmission and on evoked changes in [Ca⁺⁺] and [K⁺] in the hippocampal slice. *Brain res*. 1986, 386:1-11.
15. Fariello R., Smith M.C. Valproate: mechanisms of action. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Penry J.K., Dreifuss F.E., eds. *Antiepileptic drugs*. 3-rd ed. New York, NY: Raven Press; 1989:567-75.
16. Bergmann A., Schmidt D., Hutt H.J., Elger C.E. Epilepsy treatment with a sustained-release formulation of valproate — experience with 1172 patients. *Actuelle Neurologie*, 1999, 26: 1-5.
17. Зенков Л.Р., Яхно Н.Н., Усачева Е.Л. Депакин хроно в лечении эпилепсии, резистентной к другим препаратам. *Неврологический журнал*. 2000. 5 (4):39-42.
18. Zenkov L.R., Yachno N.N., Usacheva E.L. Depakine Chrono in the treatment of epilepsy resistant to other drugs. *Nevrologicheski zhurnal*. 2000. 5 (4):39-42. (in Russian).
19. Russel W.M.S. & Burch R.L. *The Principles of Human Experimental Technique*, 1959. 238 pp.
20. Ким К.Х., Зайцев А.В., Лаврентьева В.В., Жабко Е.П., Ватаев С.И., Лукомская Н.Я., Магазаник Л.Г. Влияние блокаторов ионотропных и глутаматных рецепторов на вызванные пентилентетразолом судорог у крыс Крушинского-Молодкиной. *Российский физиологический журнал*. 2012. 98 (12):1520-1529
21. Kim K.Kh, Zaitsev A.V., Lavrentieva V.V., Zhabko E.P., Vataev S.I., Lukomskaya N.Ya., Magazanik L.G. The effect of ionotropic glutamate receptor antagonist on pentilentetrazole-induced seizures in Krushinsky-Moldokina rats. *Russian journal of physiology*. 2012. 98 (12):1520-1529
22. Losher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drug. *Seizure*. 2011. 20 (5):359-368.
23. Corda M.G., Orlandi M., Lacca D., Giorgi O. Decrease in GABAergic function induced by pentilentetrazol kindling in rats: antagonism by MK-801. *J. Pharmac. Exp. Ther*. 1992. 262 (2):792-800.